ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON
Année 1964 — N° 36

Contribution à l'étude d'une association phénobarbital-procalmadiol

Application au traitement des parapsychonevroses du chien

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Juin 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Claude MERLE

Né le 4 Septembre 1938, à SAINT-ÉTIENNE (Loire)

LYON
Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1964

CONTRIBUTION A L'ETUDE D'UNE ASSOCIATION PHENOBARBITAL-PROCALMADIOL

Application au traitement des Parapsychonévroses du chien

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON
Année 1964 — N° 36

Contribution à l'étude d'une association phénobarbital-procalmadiol

Application au traitement des parapsychonevroses du chien

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 20 Juin 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

PAR

Claude MERLE

Né le 4 Septembre 1938, à SAINT-ÉTIENNE (Loire)

LYON
Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1964

PERSONNEL ENSEIGNANT
DE L'ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE LYON

Directeur	M. FLORIO
Directeur honoraire	M. JUNG
Directeur honoraire	M. TAPERNOUX
Professeur honoraire	M. CUNY

PROFESSEURS

14 chaires

Pharmacie et Toxicologie	MM. TAPERNOUX
Anatomie descriptive, Extérieur, Anatomie appliquée	BARONE
Physiologie, Thérapeutique, Pharmacodynamie	BOST
Histologie, Embryologie, Anatomie pathologique	LUCAM
Hygiène et industrie des aliments d'origine animale	FLACHAT
Zoologie appliquée, Parasitologie externe, Parasitologie interne	EUZEBY
Pathologie médicale des équidés et des carnivores. Législation vétérinaire	FLORIO
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	COTTEREAU
Technique chirurgicale, Pathologie chirurgicale	COLLET
Obstétrique, Pathologie de la Reproduction	BERTRAND
Microbiologie, Immunologie, Maladies contagieuses, Police sanitaire	JOUBERT
Ethnologie, Hygiène, Zootechnie, Economie rurale	FROGET
Botanique appliquée, Agronomie, Alimentation	JEAN-BLAIN
Physique et Chimie biologiques et médicales	MAGAT

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BUSSIERAS, FERNEY, RUCKEBUSCH, OUDAR, Agrégés.
MM. LAPRAS, LE NIHOUANNEN, VAN HAVERBEKE,
JEAN-BLAIN Claude, CHANTEGRELET.

ASSISTANTS

MM. BLAVIGNAC, PROY, VERINE

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : Monsieur le Professeur DECHAUME, de la Faculté de Médecine.
Premier Assesseur : Monsieur le Professeur FLORIOT, de l'Ecole Vétérinaire.
Deuxième Assesseur : Monsieur le Professeur BOST, de l'Ecole Vétérinaire.

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.

A MES PARENTS

Pour tous les soucis et les peines qu'ils ont soufferts afin que soit écrit ce modeste ouvrage. Bien faible témoignage de ma reconnaissance et de mon amour.

A MA FEMME

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Qui m'a beaucoup aidé. Ce travail est nôtre. Qu'il soude encore plus notre amour.

A MA NOUVELLE FAMILLE

Qui m'a si gentiment accueilli parmi elle et que j'aime.

A TOUS CEUX QUE J'AIME

A Monsieur le Professeur DECHAUME

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du jury de notre thèse.

Hommages respectueux.

A Monsieur le Professeur FLORIO

Qui nous a inspiré ce sujet de thèse et nous a grandement facilité notre travail. Sincères remerciements pour l'accueil bienveillant qu'il nous a toujours accordé.

A Monsieur le Professeur BOST

Qui a bien voulu nous juger. En hommage à la qualité de son enseignement.

INTRODUCTION

Pendant de nombreuses années, la thérapeutique neuro-sédative fut réduite à l'utilisation de quelques produits d'action très limitée comme les bromures et les dérivés végétaux.

En 1864, la découverte à Gand, par A. Von Baeger, de l'acide barbiturique devait être à l'origine d'une ère nouvelle dans le traitement des maladies nerveuses.

La médecine neuro-sédative resta tributaire de cette fructueuse découverte pendant de longues années. L'avènement des dérivés de la phénothiazine et du créséxydiol devait l'en affranchir et lui permettre d'autres espoirs. Ces nouveaux produits, bientôt appelés « tranquillisants », connurent rapidement un très grand succès, car ils permettaient de soulager le système nerveux humain surmené par la vie moderne.

Il est certain que les tranquillisants sont beaucoup moins utilisés en médecine vétérinaire qu'ils ne le sont en médecine humaine ; cependant, actuellement, leur emploi se généralise en thérapeutique canine.

En effet, la domestication intense et la vie casanière qu'elle entraîne provoquent, chez le chat et surtout le chien, des troubles rappelant les névroses et les psychoses de l'Homme. Ces altérations du comportement animal peuvent se grouper sous le vocable de parapsychonévrose. Nous appliquerons à quelques-uns de ces cas une association sédative entre un barbiturique : le Phénobarbital, et un tranquillisant : le Procalmadiol. Elle a l'avantage de cumuler, en un seul produit, les propriétés de ces deux neuro-sédatifs et peut-être de potentialiser leurs actions,

ce qui permettrait d'utiliser des doses moindres pour un résultat égal sinon supérieur.

Notre étude a été conduite de la façon suivante :

— Dans une première partie de généralités, nous tracerons un bref historique de la découverte du Phénobarbital et du Procalmadiol, puis nous ferons une étude générale de leurs actions et enfin nous donnerons les résultats déjà obtenus, à notre connaissance, par l'emploi de leur association.

— Dans la seconde partie, nous ferons une étude chimique, toxicologique et pharmacodynamique de l'association envisagée.

— Enfin, dans une troisième partie nous définirons les parapsychonévroses, nous les classerons et nous donnerons les résultats obtenus par l'emploi de l'association Phénobarbital-Procalmadiol dans le traitement de quelques-uns de ces troubles chez le chien.

Pour terminer, il est de notre plus élémentaire devoir de préciser qu'en ce qui concerne les recherches pharmacodynamiques, et notamment électrophysiologiques, celles-ci ont été réalisées dans le laboratoire de physiologie de M. le Professeur Bost, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon, sous la haute direction de M. le Maître de Conférences Y. Ruckebusch.

L'expérimentation clinique a été faite dans le service de Médecine de M. le Professeur Florio, avec le concours de M. le Chef de Travaux M. Lapras.

Que nos maîtres en soient ici chaleureusement remerciés.

PREMIERE PARTIE

GENERALITES

Historique de la découverte du Phénobarbital et du Procalmadiol

Définition et classification

Lors de la découverte de l'acide barbiturique, personne ne soupçonnait l'importance considérable que devaient prendre ses dérivés et ce n'est réellement qu'après l'introduction par E. Frischer du Barbital (Véronal) en thérapeutique que de nombreuses recherches eurent lieu. Elles conduisirent successivement à la découverte du phénobarbital, des barbituriques N substitués et enfin des thiobarbituriques.

Le Phénobarbital (Gardénal ND) fut synthétisé en 1912 par Hoerlein et on doit à Impens son étude pharmacologique. En Allemagne, Kino publia les premiers résultats obtenus dans le traitement des maladies nerveuses. Les vétérinaires l'utilisent depuis plus d'un demi-siècle ; en chirurgie comme en hypnotique, pour les équidés (Marcenac et Bordet) ; en médecine, dans le traitement des coliques du cheval, des manifestations épileptiformes du chien et comme calmant général chez les différentes espèces animales.

D'abord utilisés comme hypnotique seulement, les barbituriques prirent rapidement une place importante dans le traitement des maladies nerveuses en général et même de l'anxiété. La découverte des dérivés de la chlorproma-

zine et des tranquillisants méprobamatés comme le Procalmadiol devait limiter leur champ d'action dans ce domaine.

Le Procalmadiol est l'aboutissement d'une série de recherches dont l'origine est une découverte française.

En 1910, Gilbert et Descomps remarquent que le phénoxypropanédiol provoquait une paralysie passagère des muscles du lapin. En Amérique, Berger et ses collaborateurs effectuèrent de très nombreuses recherches en vue de trouver des composés moins rapidement oxydables, donc à élimination plus lente.

Des bons résultats furent obtenus par acétylation des fonctions alcools ; ce ne fut là cependant qu'un premier stade, car ces produits s'hydrolysaient facilement. L'estérification par l'acide carbamique conféra aux composés obtenus une grande stabilité et une formule chimique les rapprochant de celle des barbituriques dont l'action médullo-dépressive était bien connue. Ces travaux devaient être couronnés de succès et aboutirent, à partir de crésoxypropanédiol ou méphénésine, à la préparation de quatre dérivés dicarbamatés du propanédiol I-3, dont le plus intéressant est le Procalmadiol. Il fut synthétisé en 1950 par Ludwig et Piech et présenté par Berger sous le nom de Méprobamate au Pan American Congress of Pharmacy and Biochemistry de Washington en novembre 1957. Aux Etats-Unis, Selling et Borrus donnèrent les premiers résultate obtenus en thérapeutique humaine dès 1953. Il fut présenté à la presse médicale française par A. Ravina. Très rapidement, le vétérinaire comprit tout l'intérêt qu'il pouvait retirer de l'emploi d'un tel médicament qui calmait les animaux sans les endormir et son utilisation est fréquente particulièrement en médecine canine.

En quelques années furent ainsi synthétisés un nombre très important de produits ayant comme point commun leur action sédative sur le système nerveux central. Cette action n'en était pas pour autant uniforme et rapidement

un besoin impérieux de définition précise et de classification se fit sentir.

Du fait de leur uniformité d'origine et d'action, le groupe des barbituriques fut rapidement individualisé ; il ne devait pas en être de même pour celui des tranquillisants. Qu'entend-on par ce mot ? Le pharmacologue ne peut les définir de façon précise car, si ce sont des équilibrants psychiques, leur mécanisme d'action est varié et leurs effets secondaires disparates. Le chimiste est, lui aussi, incapable de les situer très nettement, puisqu'on trouve parmi eux des dérivés d'origines multiples. Reste le clinicien : Hazard, Boissier, Dumont ne voient dans ce mot qu'un concept clinique et la description d'un état. Ils concluent que : « Ce sont des médicaments destinés à prévenir ou à traiter un comportement ou un état psychique sans provoquer de réactions secondaires, en particulier sans toucher la conscience, laissant intacts la sensibilité, la pensée et le jugement.

Lereboullet subdivise le groupe des tranquillisants en deux, il distingue :

— les neuroleptiques ;

— les autres tranquillisants.

Pour notre part, nous suivrons la classification proposée par le Professeur J. Delay dès 1957 et définitivement adoptée au Congrès mondial de Psychiatrie de Montréal (juin 1961). Elle est basée sur l'effet majeur de chaque composé à l'égard de l'activité mentale. Les drogues psychotropes se répartissent en trois catégories :

— les psycho-dysleptiques, qui produisent des altérations de l'activité cérébrale ;

— les psycho-analeptiques, qui provoquent une stimulation psychique ;

— les psycho-leptiques, dont l'action psychique est sédative ;

C'est dans ce groupe que nous trouvons le Phénobarbital et le Procalmadiol. Delay les subdivise en :

a) *Hypnotiques,* qui diminuent la vigilance. Ce sont les médicaments de l'insomnie.

— a) *Les neuro-leptiques,* qui forment un groupe particulier s'individualisant par leur action psycho-sédative puissante et une bonne efficacité dans le traitement des psychoses majeures.

C'est dans ce groupe que se classent les phénothiazines, les réserpsines, les butyrophénones.

c) *Les tranquillisants.*

Ce sont des équilibrants psychiques à mécanisme d'action varié. Ils se différencient des autres groupes plus par élimination que par des propriétés caractéristiques communes. On y trouve :

— les antihistaminiques ;
— les modificateurs du sympathique ;
— les dérivés des antiépileptiques ;
— les relaxants, dont le Procalmadiol est le chef de file.

Etude générale du Phénobarbital et du Procalmadiol

Pour bien comprendre le mode d'action de l'association expérimentée, nous allons faire une brève étude des propriétés particulières de chacun des composants.

Le Phénobarbital

a) Etude chimique.

C'est la phényl-éthyl-malonyl urée ou acide phényl-éthyl-barbiturique.

Comme tous les barbituriques, il dérive de la substitution dans l'acide barbiturique ou malonylurée d'un diacide en C 3.

$$O = C \begin{matrix} \diagup NH - C\ O \diagdown \\ \diagdown NH - C\ O \diagup \end{matrix} C \begin{matrix} \diagup C2\ H5 \\ \diagdown C6\ H5 \end{matrix}$$

b) Propriétés physiques.

Il se présente sous forme d'une poudre cristalline, incolore, amère. Elle est très peu soluble dans l'eau, par contre elle se dissout dans les bases alcalines.

c) Toxicité — Métabolisme.

— Frommel et Fleury donnent chez la souris une D L 50 de 250 mg/kg. A ces doses, le phénobarbital entraîne le coma barbiturique. Il commence par de l'ivresse, une démarche ébrieuse avec parfois des nausées et des vomissements. Puis le coma s'établit : il est profond, calme, placide, sans signes neurologiques.

La cessation brutale d'une longue cure au phénobarbital peut provoquer des crises convulsives.

— Le phénobarbital n'est pas absorbé dans l'estomac ; il l'est en totalité dans l'intestin d'où il passe dans le sang ; il transite dans le cerveau et demeure, en faible quantité, dans le liquide céphalorachidien. Il est éliminé par le rein. On le retrouve en nature dans l'urine, ce qui le différencie de la plupart des barbituriques qui sont partiellement détruits par le foie et le rein. Cette particularité propre aux barbituriques à action prolongée est due à une courte chaîne en C 3.

b) Action sur la vie végétative.

— Aux doses thérapeutiques, le phénobarbital n'affecte que très peu la circulation, la pression sanguine en particulier est normale. Lorsque la dose augmente, il diminue

l'excitabilité du parasympathique et augmente celle du sympathique. La pression artérielle subit une chute passagère ; dès l'élimination du produit, la pression redevient normale.

— Le Phénobarbital a une action dépressive sur le muscle intestinal (Gruber), pouvant provoquer la constipation.

e) Action sur le système nerveux.

On enregistre une dépression du système nerveux pouvant aller jusqu'au sommeil.

L'enregistrement de l'E.E.G. montre très nettement cette évolution. Les tracés sont tout d'abord « synchronisés », puis l'amplitude augmente et on a un tracé typique du sommeil.

L'action du Phénobarbital est principalement localisée sur les zones psycho-corticales, dont il diminue l'excitabilité, abolissant ainsi les mouvements spasmodiques. Cette propriété anticonvulsivante est particulièrement due à la présence d'un groupement phényl dans la formule chimique.

Le Phénobarbital est actif au niveau du centre respiratoire bulbaire, il diminue la sensibilité des cellules de ce centre aux variations de la teneur du sang en CO 2, provoquant ainsi un ralentissement de la respiration pouvant aller jusqu'à l'apnée dans l'intoxication.

f) Doses et indications.

Les doses varient avec l'effet recherché.

Pour l'anesthésie du cheval

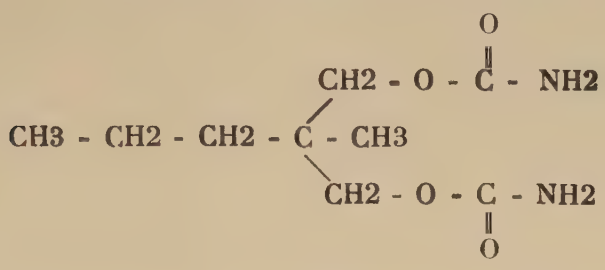
Chez la vache, Miquel emploie de 5 à 9 grammes de gardénal sodique dans le traitement de la tétanie d'herbage. On l'emploie également dans l'hypocalcémie du porcelet (0,5 g). Il est surtout utilisé en médecine canine pour lutter contre les crises d'épilepsie et toutes les manifestations d'origine nerveuse (de 10 cg à 1 g chez le chat et le chien).

Le Procalmadiol

Le Procalmadiol est la dénomination adoptée par la pharmacopée française où il est inscrit au tableau C. La dénomination commune internationale est Méprobamate. On le trouve commercialisé sous le nom d'Equanil, de Miltown (N.D.).

a) Formule chimique.

C'est un dicarbamate de méthyl 2-n-propyl-2-propanediol 1-3.



On retrouve dans cette formule deux fonctions ester-carbamique d'un alcool dérivé de la glycérine, point de rapprochement avec le crésoxypropanédiol qui est un relaxant médullaire.

On remarque également l'absence de noyau cyclique benzénique, ce qui explique, pour Berger, sa faible toxicité, la rareté des phénomènes allergiques et son rapide métabolisme.

b) Propriétés physiques.

Il se présente sous forme de cristaux blancs d'odeur très caractéristique et de saveur amère. Il fond à 104° C-106° C ; en tube capillaire, il est soluble dans 300 parties d'eau à 300° C et dans 100 parties à 100° C, ainsi que dans la plupart des solvants organiques. Il est stable dans les acides et les bases diluées.

c) Etude toxicologique — Métabolisme.

Chez la souris, la D L 50 la plus souvent admise est de 1 500 mg/kg. Elle est particulièrement élevée vis-à-vis des doses thérapeutiques, ce qui diminue les risques des traitements de longue durée. Il ne provoque que très rarement des accidents allergiques. Ravina rapporte quelques cas caractérisés par des œdèmes et de la fièvre. Ils se produisent en début de traitement et s'estompent par la suite. La littérature médicale relate quelques cas de toxicomanie provoqués par l'emploi de Procalmadiol dans des cures de très longue durée. Enfin, l'arrêt brutal de son administration peut, parfois, provoquer l'apparition de crises convulsives rappelant celles que l'on observe, dans le même cas, avec le Phénobarbital. Ces phénomènes sont cependant très rares et l'on peut dire que le Procalmadiol est un des tranquillisants actuels qui soit le moins toxique.

A très forte dose, il provoque un coma qui peut être mortel. Il l'est cependant beaucoup moins souvent qu'avec le Phénobarbital et Berger mentionne qu'à New-York, suivant le département de la Santé, entre janvier et octobre 1961 il y a eu 38 suicides mortels par les barbituriques et seulement un par le Procalmadiol.

Du fait de l'absence de tout noyau benzénique, le Procalmadiol est rapidement métabolisé (Berger). Il n'y a pas d'accumulation comme avec le Phénobarbital, et en 8 heures il est métabolisé ; 10 % sont éliminés en nature dans l'urine et le reste est transformé en acide glycuronique en 24 heures.

d) Etude pharmacologique.

1. *Action sur le système nerveux central :*

— Action sur la musculature striée.

C'est un relaxant de la fibre striée, son action peut aller de la simple sédation à une paralysie flasque totale. Derrey

indique qu'à la dose de 250 mg/kg, il y a relâchement musculaire complet chez la souris.

— Action hypnotique.

Berger ne considère pas le Procalmadiol comme un somnifère, mais seulement comme un médicament qui favorise le sommeil en supprimant les sensations provoquant l'insomnie psychique. Sous son action apparaît un sommeil physiologique dépourvu d'effets secondaires, comme on peut en noter avec le Phénobarbital.

— Action sur les réflexes.

Le procalmadiol agit surtout sur les réflexes polysynaptiques qui sont inhibés à des doses pour lesquelles les réflexes monosynaptiques ne sont pas diminués. Une dose trop forte provoque la diminution, puis la disparition des réflexes.

— Action sur l'E.E.G.

Hendley (C.H.), Leynes, Berger, étudièrent, chez l'animal, l'influence du Procalmadiol sur l'activité cérébrale électrique. On note un ralentissement net des tracés avec augmentation de voltage. Quand la dose devient élevée, on enregistre un tracé type du sommeil : activité très lente, de haut voltage.

L'étude des enregistrements révèle que le voltage est doublé en zone corticale et quadruplé en zone thalamique, ce qui permet de penser à une action sous-corticale et surtout thalamique.

La Barre (J.) et Desmarez (J.J.) ont confirmé cette hypothèse et concluent que le Procalmadiol arrête la transmission de l'influx nerveux au niveau des centres sous-corticaux et de la région thalamique en bloquant les connexions entre les neurones. Ce phénomène entraînerait la relaxation puis, à plus forte dose, la paralysie flasque des muscles striés.

D'après Ravina, le Procalmadiol n'aurait pas d'action au niveau de la jonction myoneurale. A noter enfin que, contrairement à beaucoup de tranquillisants, le Procalmadiol est anticonvulsivant.

2. *Action sur la vie végétative :*

Aux doses thérapeutiques, le Procalmadiol n'a pas d'action marquée sur la vie végétative. On ne note pas de modifications de la tension artérielle, du rythme cardiaque, mais seulement une légère diminution de la fréquence des mouvements respiratoires qui semble plus due à la sédation de l'activité qu'à une action directe sur le centre respiratoire.

e) Indications — Posologie.

Certains ont prescrit le Procalmadiol pour lutter contre les douleurs du cancer : ce n'est là qu'une indication particulière due à son action rappelant un peu celle de la morphine. En fait, le Procalmadiol est avant tout un tranquillisant au sens littéral du mot. Les centres supérieurs du cerveau sont, sous son action, moins sollicités par les stimulations périphériques et le malade éprouve un sentiment de liberté, d'euphorie. Le Procalmadiol est avant tout le remède des névroses de plus en plus fréquentes de nos jours et Frommel a pu écrire que : « Le Méprobamate est le médicament type des anxieux, des fatigués, des inadaptés à la vie sociale, en résumé de toutes les personnes qui désirent échapper aux violences de la civilisation ». Les doses, en médecine humaine, varient de 0,800 g à 2,400 g par vingt-quatre heures.

En médecine vétérinaire, le Procalmadiol est utilisé dans le traitement de l'anxiété, de l'inquiétude, de l'agressivité des carnivores, ainsi que dans toutes les manifestations épileptiformes.

Les doses varient avec chaque animal de 0,400 à 1,6 g chez le chien, environ 0,400 à 0,800 g chez le chat.

A noter que le Procalmadiol a été utilisé en élevage avicole pour étudier une éventuelle action sur la ponte des œufs. Derrey note une légère diminution de la ponte, cependant d'autres auteurs qui le déconseillent lorsque

l'élevage est du type « en batterie » le recommandent dans l'élevage « au sol ». Il permettrait également de calmer les animaux atteints de picage. (Dose moyenne : 50 mg/kg.)

Résultats obtenus avec l'association Phénobarbital-Procalmadiol

L'idée d'associer deux médicaments n'est pas nouvelle. Elle peut avoir pour but d'élargir le spectre d'action des produits ; c'est le cas de l'association Pénicilline-Streptomycine. Elle peut également viser une potentialisation des effets de chacun des constituants, c'est le but recherché dans l'association Phénobarbital-Procalmadiol.

Frommel (E.D.), Fleury (C.L.) et Gold (P.H.) se sont attachés à cette étude en prenant, entre autres, comme test la durée du sommeil obtenu, l'action d'une injection de strychnine, et l'effet des chocs électriques.

a) Etude du sommeil obtenu.

Expérimentant sur la souris et le cobaye, d'une part le Procalmadiol, d'autre part le Phénobarbital, et sur un troisième lot le mélange, les auteurs montrent que, dans ce dernier cas, les doses des deux principes actifs peuvent être diminuées de 50 % pour une durée de sommeil comparable.

RESULTATS OBTENUS SUR LE COBAYE (5 ANIMAUX/LOTS)

Phénobarbital sodique per os en mg/kg	Durée du sommeil en minutes
30	15
35	68
40	70
50	145
70	300

Procalmadiol per os en mg/kg	Durée du sommeil en minutes
50	0
80	60
100	75
200	140
300	345
400	360
1.000	12 h à 36 h

Phénobarbital sodique en mg/kg	Procalmadiol mg/kg	Durée du sommeil en minutes
30	30	30
30	40	30
30	50	120
30	60	222
30	70	240
30	80	276

Ces observations rejoignent celles de Halpern et Lehmann qui, étudiant la potentialisation de l'action des barbituriques par le Procalmadiol, disent : « Qu'une dose de Pentothal dépourvue d'effet narcotique produit une narcose profonde chez 100 % des animaux lorsqu'elle est associée à une dose appropriée et non narcotique de Méprobamate » ; la potentialisation porte à la fois sur la profonddeur et la durée de la narcose.

b) Effet de l'injection de strychnine.

Une injection de 1,5 mg/kg de strychnine provoque la mort de 50 % des sujets expérimentés lorsqu'ils ont reçu 500 mg/kg de Procalmadiol. On obtient le même résultat avec seulement 150 mg/kg de Procalmadiol associés à 15 mg/kg de Phénobarbital.

c) Action des électrochocs.

Un cobaye recevant 15 mg/kg de Phénobarbital et 90 mg/kg de Procalmadiol est insensible aux électrochocs,

alors qu'il faut 250 mg/kg de Procalmadiol seul pour obtenir ce même résultat.

Les cliniciens ont déjà obtenu de bons résultats en associant le Phénobarbital et le Procalmadiol. Dupain cite le cas d'un jeune chien Saint-Bernard de 14 mois qui, à la suite d'une atteinte de maladie de Carré, souffre de crises d'épilepsie très fréquentes (quatre à cinq par jour). Après échec du traitement de Phénobarbital (deux injections de 0,10 g de Gardénal chacune par jour) est instituée la thérapeutique au Procalmadiol. L'animal reçoit 2 g de Procalmadiol par jour. Pendant une semaine, on note une nette amélioration, puis les crises se manifestent à nouveau avec presque autant de fréquence qu'avant la crise. La guérison complète est enfin obtenue en associant 2 g de Procalmadiol avec 0,25 g de Phénobarbital per os. L'animal, suivi pendant 3 mois, n'a pas eu une seule crise pendant cette période.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DE L'ASSOCIATION

L'expérimentation des substances dites psychotropes pose des problèmes complexes en raison de la nature même de leur action pharmacologique sur les centres nerveux. Il faut en effet trouver des méthodes assez simples capables de mettre en évidence l'activité du produit expérimenté sur un organe aussi complexe et aussi plein d'inconnues que le cerveau.

L'expérimentateur est parfois conduit à bousculer les données classiques de la pharmacodynamie et à faire appel à de nouvelles méthodes d'investigation. On s'aperçoit alors qu'il n'est pas toujours facile d'établir un lien entre les résultats obtenus par le biochimiste, le neurophysiologiste, le pharmacologue et le clinicien. C'est pour tenter de réunir toutes ces données disparates que récemment s'est instituée une nouvelle spécialité : la psychopharmacologie.

Il peut paraître étrange d'employer le terme de « psycho » en médecine vétérinaire. Il n'est pas dans notre propos d'établir un parallèle entre le psychisme humain et ce qu'il est convenu d'appeler l'instinct animal ; cependant, la fréquentation de la clinique vétérinaire nous révèle de nombreux troubles que l'on peut qualifier de paranévrotiques et de parapsychotiques.

Avant d'étudier quelques-uns de ces cas et de leur appliquer la thérapeutique expérimentée, nous devons tout d'abord faire son étude chimique, toxicologique et pharmacologique.

COMPOSITION CHIMIQUE — MODE D'ADMINISTRATION

Le produit mis à notre disposition se présentait sous forme de dragées associant le Valénal fort du commerce au Procalmadiol.

1. Composition des dragées.

— Produits actifs :

Extrait mou d'Aubépine	0,015
Extrait mou de Valériane	0,045
Extrait mou de Saule	0,015
Extrait mou de Passiflore	0,015
Extrait mou d'Hamamélis	0,010
Phénobarbital	0,020
Procalmadiol	0,200

Excipient q.s.p. 1 comprimé dragéifié.

— Formule de l'excipient :

Carbamate de Chaux	0,060
Gomme arabique	0,007
Talc	0,030
Stéarate de Magnésie	0,013
Poudre de Frêne	0,040

— Formule de l'enrobage :

Talc	0,05
Saccharose	0,35
Indigotine	0,000015

2. Mode d'administration.

Les expérimentations pharmacodynamiques ont été effectuées en utilisant :

a) Les dragées finement pulvérisées au mixer après élimination de l'enrobage sucré.

b) La poudre entrant dans la fabrication des dragées, mais avant introduction du Procalmadiol afin de reconstituer la base du Valénal.

c) Le Procalmadiol pur.

d) Le Phénobarbital pur.

Lorsque l'expérimentation a été réalisée avec le Procalmadiol et le Phénobarbital, le rapport entre ces deux principes actifs a toujours été de l'ordre de 10 pour 1, de façon à rester dans les mêmes proportions que celles des dragées expérimentées.

La poudre obtenue par broyage des noyaux des dragées est d'un goût très amer. Non soluble dans l'eau, elle est administrée par tubage gastrique, en suspension dans la gomme arabique.

Chez le chien, au cours de l'expérimentation clinique nous avons utilisé les dragées entières. Elles sont facilement sécables, ce qui permet une administration, à petite dose répétée, chez le chat.

ETUDE TOXICOLOGIQUE

La faible toxicité, à dose thérapeutique du Phénobarbital et du Procalmadiol est bien connue. Cependant, il était important de vérifier si l'association des deux ne provoquait pas une augmentation importante de leur toxicité.

Dans ce but on a étudié :

— *La toxicité aiguë:* pour cela on a recherché la D.L.A. 50 (Dose Létale Aiguë) ou D.L. 50, c'est-à-dire la dose unique

capable de provoquer la mort de 50 % des sujets expérimentés.

— *La toxicité subaiguë ou chronique,* soit les répercussions de l'action prolongée du mélange sur l'organisme des animaux traités.

Toxicité aiguë

La recherche de la D.L.A. 50 a été effectuée sur des lots homogènes de souris blanches d'un poids moyen de 20 g ± 0,5 g vivant dans les mêmes conditions (température constante à 18° C, Régime standard, eau à volonté).

Les produits actifs et l'excipient sont administrés en une seule fois, par tubage gastrique, sous forme d'une suspension dans l'eau gélatineuse à 2 %, on relève le nombre de décès toutes les 24 heures et les résultats sont comptés après 8 jours.

Chez la souris, la D.L.A. 50 du produit est de 3 500 mg/kg. Cette D.L. 50 expérimentale correspond à celle que l'on trouve théoriquement en tenant compte de la seule toxicité du Procalmadiol. La D.L. 50 du Procalmadiol la plus souvent admise est, en effet, de 1 500 mg/kg. En tenant compte que, sur 470 mg du mélange, 200 mg sont représentés par le Procalmadiol, on peut calculer la D.L. 50 théorique du produit.

$$\text{Soit : } \frac{1\,500 \times 470}{200} = 3\,525.$$

Ce résultat est donc sensiblement le même que celui trouvé par l'expérience.

Toxicité subaiguë ou chronique

1. *Expériences réalisées chez la souris* à la dose thérapeutique de 100 mg/kg pendant 40 jours.

On utilise 24 animaux mâles pesant 20 g ± 0,5 répartis en deux lots vivant exactement dans les mêmes conditions. Douze souris sont soumises à l'expérience, les douze autres servent de témoins. L'administration du produit se fait toujours par tubage gastrique, chaque animal recevant 34 doses pendant une période de 40 jours. On contrôle :

— Le poids : les animaux des deux lots sont pesés chaque semaine. La courbe de croissance est tracée en fonction du poids moyen de chaque lot.

— L'état de la peau et des phanères.

— L'aspect macroscopique des viscères de trois animaux sacrifiés par lot.

Les résultats sont les suivants :

— aucune mortalité pendant l'expérience ;

— aucune anomalie de la courbe de croissance ;

— pas de troubles cutanés ni de modifications des phanères ;

— pas de lésions viscérales au sacrifice.

La dose thérapeutique est donc parfaitement tolérée.

2. *Expériences réalisées chez le chien.*

Quatre chiens normaux reçurent 1 à 2 dragées par jour sans manifester de troubles autres que ceux imputables à l'action « tranquillisante » du produit.

Nous avons indiqué dans le tableau suivant les doses employées sur 8 chiens malades. Elles varient de 3 à 8 dragées par jour pendant des périodes allant de 12 à 45 jours, pour des chiens pesant de 14 à 20 kg.

Les doses quotidiennes en mg de produits actifs ramenées au kilo de poids vif ont donc varié de 68 mg/kg (42 mg/kg de Procalmadiol, 4,2 mg/kg de Phénobarbital) à 140 mg/kg (87 mg/kg de Procalmadiol, 8,7 mg/kg de Phénobarbital).

Sujet	Dose journalière	Durée du traitement	Dose totale en fin de traitement		
			Dragées	Procalmadiol	Phénobarbital
n° 1 Poids 18 kg	4 dragées	15 jours	60	12 g	1,2 g
n° 2 Poids 19 kg	5 dragées	14 jours	70	14 g	1,4 g
n° 3 Poids 16 kg	5 dragées	12 jours	60	12 g	1,2 g
n° 4 Poids 14 kg	5 dragées	15 jours	75	15 g	1,5 g
n° 5 Poids 20 kg	6 dragées 8 dragées	12 jours 4 jours	104	20,8 g	2,08 g
n° 6 Poids 16 kg	6 dragées 7 dragées	7 jours 5 jours	77	15,4 g	1,54 g
n° 7 Poids 14 kg	3 à 6 dragées 8 dragées	7 jours 5 jours	71	14,2 g	1,42 g
n° 8 Poids 14 kg	3 dragées 6 dragées 5 dragées	4 jours 4 jours 37 jours	221	44,2 g	4,42 g

Ces traitements ont été parfaitement tolérés sans modification notable des formules leucocytaires, de la numération globulaire rouge et blanche de l'urée, du cholestérol et de la glycémie sanguine.

L'examen de l'urine ne devait révéler aucune modification. Il est à noter que deux chiens atteints de néphrite chronique avec albuminurie et légère azotémie (1,20 g et 1,35 g) traités pendant 12 jours l'un à la dose de 5 dragées par jour, l'autre à la dose de 6 dragées par jour pendant 7 jours puis 7 dragées pendant 5 jours, n'ont pas eu d'aggravation sensible de leur albuminurie et de leur azotémie.

L'autopsie de 6 de ces chiens n'a révélé aucune lésion pouvant se rattacher à une intoxication.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Nous avons particulièrement étudié :

— L'action hypnosédative du produit et son influence sur le conditionnement.

— L'action neuro-sédative.

Action hypnosédative - Troubles du conditionnement

Un naturaliste, le Professeur Peters, voulant modifier les heures de travail des araignées qu'il étudiait, leur fit absorber des produits agissants sur le système nerveux central. Il eut alors la surprise de constater que les toiles obtenues étaient différentes des toiles ordinaires. Cette découverte fortuite mit en évidence tout l'intérêt qu'on pouvait retirer de l'étude des altérations des réflexes

naturels et conditionnés en pharmacodynamie. C'était là un moyen de rendre tangible l'action intime des drogues psychotropes.

Nous avons étudié les effets du mélange Valénal et Procalmadiol sur l'activité conditionnelle du rat blanc par deux séries d'essais, à un mois d'intervalle, portant sur un même lot de dix rats blancs de sexe femelle, souche Commentry, pesant 200 g chacun environ. Ces animaux ont reçu un régime standard qui n'a pas varié pendant l'expérience.

Principe du conditionnement

Nous avons employé la méthode mise au point par J. La Barre. Les rats vivent en liberté dans une vaste cage dont le plancher est un treillis métallique. Ils ont le choix entre deux abreuvoirs : l'un éclairé par une lampe verte, l'autre par une lampe jaune. Une installation électrique est réalisée de sorte que, lorsqu'un animal boit, il ferme le circuit électrique et actionne le compteur totalisateur de l'abreuvoir correspondant. Cependant, alors que le circuit de l'abreuvoir éclairé en vert fonctionne sous très basse tension, celui du second, en jaune, est branché sur 380 volts. Quand un animal boit à cet abreuvoir dit « défendu », il est « puni » par une forte secousse électrique.

Pendant la période de conditionnement de un mois, nous avons relevé quelques erreurs durant les premières 48 heures puis, les rats cessent définitivement de boire à l'abreuvoir « défendu ».

Mode d'administration du produit

La poudre obtenue par broyage des noyaux des dragées, insoluble dans l'eau, a été mise en suspension dans une

solution de gomme arabique à 10 % à raison de 100 mg de produit par ml. Cette suspension est administrée à la seringue par tubage gastrique.

Expérimentation : 1re série d'essais

Expérience N° 1

— A 15 h 30, chaque rat reçoit 200 mg de poudre, soit 1 g/kg (dose calculée un peu inférieure au tiers de la D.L. 50 pour la souris, soit 3,5 g/kg).

— A 16 h 30, les rats ont une démarche ataxique, ils sont incapables de conserver leur équilibre sur le train postérieur quand ils cherchent à se redresser.

— A 17 h 30, tous les animaux sont endormis.

Le lendemain à 9 h les rats sont encore somnolents, apathiques, leur démarche est maladroite. Il faut attendre 13 h pour revoir une activité motrice normale.

Résultats :

— La quantité d'aliments consommée pendant les 24 h a diminué d'environ 30 % (100 g au lieu de 145 g en moyenne par jour le mois précédent).

— Il y a eu 10 erreurs d'abreuvement pour 2 436 enregistrés, soit 0,41 %, alors que le mois précédent aucune erreur n'avait été constatée.

Expérience N° 2

— A 16 h 30, on administre 100 mg du mélange, soit 0,5 g par kg. On note rapidement une démarche ataxique, les animaux se traînent, puis dorment.

Le lendemain à 9 h, l'activité motrice est normale.

Résultats :

— Consommation d'aliments : 117 g.

— Pas d'erreur d'abreuvement. Permis : 3 603. Défendu : 0.

Expérience N° 3

— A 17 h, on administre la même dose de 100 mg. Les effets sont les mêmes que précédemment. La consommation d'aliments est de 170 g. Il n'y a pas d'erreur d'abreuvement sur 3 825 enregistrés.

2e série d'essais

Le protocole du conditionnement a été compliqué de la façon suivante. Les abreuvoirs sont placés aux deux angles de la cage. Au lieu de les y laisser à demeure on les interchange chaque jour (un jour le vert est à droite, le jaune à gauche, le lendemain c'est l'inverse). La couleur verte restant évidemment toujours celle de l'abreuvoir « permis ». Après une période d'adaptation un peu plus longue il n'y a bientôt plus d'erreurs.

Expérience N° 1

— A 17 h, on administre 100 mg du produit, soit 0,5 g par kg. On retrouve les mêmes symptômes déjà notés. La consommation d'aliments est de 111 g ; sur 811 abreuvements, il n'y a pas eu d'erreurs.

Expérience N° 2

— A 18 h, chaque rat reçoit 200 mg de produit, soit 1 g/kg. Quinze minutes après, les animaux sont couchés, apathiques. Le lendemain, on note une consommation d'aliments de 15 g, 418 abreuvements « permis » et 8 « défendus », soit 1,91 % d'erreurs.

Conclusion : L'action hypnotique du mélange est très nette chez le rat blanc aux doses de 0,5 g à 1 g par kg.

A remarquer également l'ataxie et les troubles de l'équilibre. Quant à l'action sur l'activité conditionnelle il est à noter que la dose de 0,5 g/kg n'a provoqué aucune erreur, alors que les expériences réalisées à la posologie de 1 g/kg ont révélé des erreurs de comportement. Il est probable que celles-ci ne sont pas entièrement imputables à l'action dépressive centrale. Du fait de leur ataxie et de leur déplacement difficile, les rats devaient se diriger vers l'abreuvoir le plus facile à atteindre. Cependant le pourcentage d'erreurs est nettement plus élevé dans la deuxième partie, au conditionnement plus complexe que dans la première (1,91 % pour 0,41 %). L'explication précédente ne peut à elle seule, rendre compte de cette différence qui traduit vraisemblablement l'effet hypnosédatif du produit.

Action neuro-dépressive du mélange

Nous venons de constater les altérations du comportement réflexe des animaux expérimentés avec le mélange Phénobarbital et Procalmadiol. Elles prouvent son action sur le système nerveux central dont l'activité semble, suivant les doses, diminuée et même inhibée. Cette action neuro-dépressive centrale est très importante à connaître dans l'étude d'un barbiturique et d'un tranquillisant ; pour bien l'étudier, nous avons utilisé trois types d'expériences :

— La première est physique, elle chiffre la diminution du tonus musculaire chez le rat après absorption du produit.

— La seconde est biologique, elle consiste à évaluer l'influence de l'association sur l'activité biologique du rat ; celle-ci étant fonction de sa consommation en oxygène.

— La troisième est graphique, elle enregistre les élec-

troencéphalogrammes du chat et du chien, dans certaines conditions, avant et après administration du produit.

Etude du tonus musculaire

Nous connaissons déjà l'effet de l'association étudiée sur les muscles striés. Après son absorption, les animaux sont rapidement incapables de se déplacer ; l'intensité et la durée de la paralysie étant fonction de la dose administrée. Ce n'était encore là qu'une méthode imparfaite pour juger l'action neuro-dépressive du produit sur le tonus musculaire. Nous l'avons améliorée en utilisant le procédé de la tige tournante mis au point par Gross et ses collaborateurs. Les animaux, des rats, à jeun depuis 24 heures, reçoivent le produit sous forme de suspension dans la gomme arabique. Ils sont placés sur un axe de 10 cm de diamètre tournant à huit tours par minute.

On mesure :

— le temps de latence nécessaire à la chute de l'animal ;

— la durée de la paralysie empêchant le maintien de l'animal sur l'axe tournant.

a) *Effets d'une dose de* 100 *mg du mélange Valénal et Procalmadiol.*

— Sujet n° 1, femelle 180 g, chute après 20 minutes, durée de la paralysie 6 h.

— Sujet n° 2, femelle 170 g, chute après 11 minutes, durée de la paralysie 5 h 50.

— Sujet n° 3, femelle 170 g, chute après 22 minutes, durée de la paralysie 6 h 10.

b) *Effets d'une faible dose de* 10 *mg de Procalmadiol.*

Cette dose a été préalablement déterminée comme nécessaire et suffisante pour provoquer des phénomènes appré-

ciables dont le renforcement par le Valénal peut être contrôlé.

— Sujet n° 4, pesant 170 g, la chute a lieu après 9 minutes et la durée de la paralysie est de 1 h 30.

— Sujet n° 5, 164 g, chute après 60 minutes, paralysie durant 2 h 10.

— Sujet n° 6, 215 g, chute après 91 minutes, paralysie durant 1 h 35.

— Sujet n° 7, 238, g, chute après 35 minutes, durée de la paralysie 3 h.

c) *Effets de l'addition du Valénal à la dose seuil de 10 mg de Procalmadiol.*

Tous les animaux ont reçu la dose seuil de 10 mg de Procalmadiol et il leur a été administré des doses croissantes de Valénal allant de 50 mg à 200 mg. Les résultats ont été relevés dans le tableau suivant :

Sujet n°	Poids	Dose de Valénal	Durée de la paralysie	Temps de chute
8	164 g	50 mg	1 h 36 m	57
9	169 g	50 mg	1 h 34 m	86
10	215 g	50 mg	1 h 51 m	86
11	238 g	50 mg	1 h 38 m	77
12	180 g	100 mg	3 h 10 m	39
13	159 g	100 mg	3 h 30 m	50
14	180 g	150 mg	4 h 05 m	22
15	172 g	200 mg	6 h 10 m	25
16	195 g	200 mg	4 h 50 m	40
17	185 g	400 mg	6 h 10 m	28

d) *Effets d'une dose de 40 mg de Procalmadiol.*

— Sujet n° 18, pesant 180 g, chute après 3 minutes, durée de la paralysie 5 h.

— Sujet n° 19, pesant 180 g, chute après 21 minutes, paralysie durant 4 h 15.

— Sujet n° 20, pesant 180 g, chute après 19 minutes, durée de la paralysie 5 h.

e) *Effets de l'addition de 50 mg de Valénal à la dose de 40 mg de Procalmadiol.*

Quatre jours après l'expérience précédente nous administrons, à ces mêmes rats, 40 mg de Procalmadiol et 50 mg de Valénal.

— Sujet n° 18, chute après 44 minutes. La paralysie dure plus de 6 h.

— Sujet n° 19, chute après 30 minutes. La paralysie durant 6 h 10.

— Sujet n° 20, chute après 36 minutes. La paralysie durant 6 h 20.

Bien que la méthode ne puisse objectiver que très imparfaitement l'action neuro-dépressive du mélange, il apparaît cependant que :

— la dose de 100 mg par sujet du mélange provoque un arrêt de l'activité motrice spontanée de l'ordre de 6 h (Effet a) ;

— la dose de 40 mg de Procalmadiol provoque le même phénomène pendant un temps n'excédant guère 4 h 30 (Effet d).

L'addition de 50 mg de Valénal par sujet renforce cet effet et le prolonge au delà de 6 h (Effet e).

— L'administration de 10 mg par sujet de Procalmadiol provoque la chute dans un temps de 60 à 80 minutes, la durée de l'effet ne dépasse pas 1 h 30 à 2 h (Effet b). L'addition de Valénal à des doses croissantes de 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 400 mg par sujet renforce l'activité sédative de 4 à 6 h (Effet d).

Action sédative appréciée par la consommation d'oxygène

Nous avons pu constater l'action inhibitrice du produit sur l'activité des animaux expérimentés. Ceux-ci se déplacent peu, mangent moins, ils semblent vivre « à l'économie ». Sachant qu'un organisme vivant consomme d'autant moins d'oxygène qu'il est moins actif, nous devons avoir là une méthode précise pour contrôler l'action neuro-sédative de l'association. Le problème de la mesure de la consommation de O_2 a été résolu en utilisant l'appareil mis au point par Carlo-Erba.

Il comprend :

— Une cellule électrolytique libérant l'oxygène nécessaire à l'animal. Le volume libéré est proportionnel à la quantité d'électricité traversant l'électrolyte. Cette quantité de courant est lue à intervalle régulier sur un ampèremètre.

— Une pompe de circulation d'air assurant l'absorption de CO2 formé par barbotage dans la soude à 20 %.

Tous les animaux proviennent d'un lot homogène et reçoivent un régime standard. Ils sont mis à la diète la veille de l'expérimentation. Celle-ci a été divisée en deux parties :

— Dans un premier temps nous avons mesuré à intervalle régulier, la consommation moyenne d'oxygène d'un lot de rats soumis à l'administration du Procalmadiol, du Valénal, puis de l'association.

— Dans un deuxième temps, nous avons relevé le pourcentage de diminution de la consommation d'oxygène, après un temps donné et après l'administration des produits.

A. — Résultats moyens de 3 expériences portant sur 4 lots de 3 rats chacun :

Les résultats indiqués représentent la consommation moyenne d'oxygène du lot, ramené à un seul rat, pendant les 30 minutes précédant le relevé de la mesure. Toute l'expérimentation a été faite dans les mêmes conditions, en particulier la température de la chambre thermostatique est restée constante à 28° C.

1) *Effets de* 82 *mg de Procalmadiol.*

Chez un sujet d'un poids moyen de 190 g. Au temps x, on administre le produit, l'appareil de mesure de la consommation d'oxygène indique 43,44 cm3

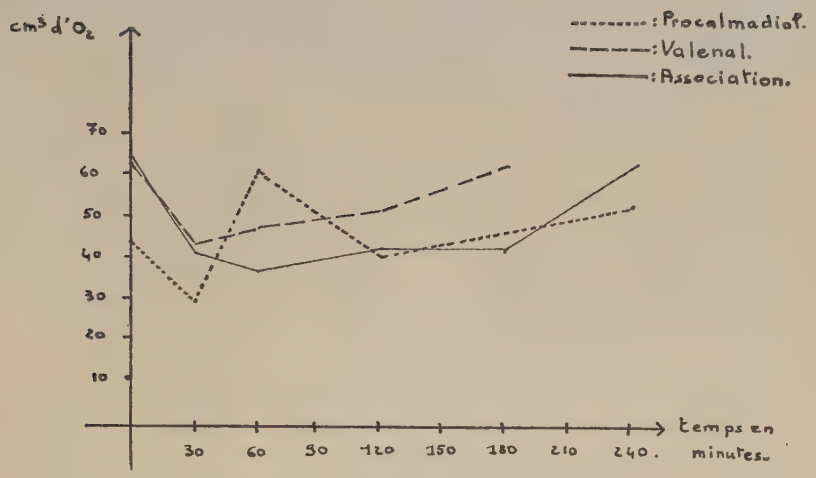
Au temps x + 30 m on relève 29,2 cm3.
Au temps x + 60 m on relève 60,1 cm3.
Au temps x + 120 m on relève 40 cm3.
Au temps x + 240 m on relève 54,3 cm3.
Au temps x + 360 m on relève 41,8 cm3.

2) *Effets de* 118 *mg de Valénal* sur un sujet d'un poids moyen de 184 g.

Au temps x la consommation est de 62,1 cm3.
Au temps x + 30 m la consommation est de 43,2 cm3.
Au temps x + 60 m la consommation est de 47,2 cm3.
Au temps x + 120 m la consommation est de 52,4 cm3.
Au temps x + 180 m la consommation est de 62,1 cm3.

3) *Effets de ces deux doses administrées simultanément.*

Au temps x la consommation est de 62,7 cm3.
Au temps x + 30 m la consommation est de 41,8 cm3.
Au temps x + 60 m la consommation est de 37,6 cm3.
Au temps x + 120 m la consommation est de 41,8 cm3.
Au temps x + 180 m la consommation est de 41,8 cm3.
Au temps x + 240 m la consommation est de 62,7 cm3.



La représentation graphique des résultats montre nettement une potentialisation de l'effet des deux produits quand ils sont administrés simultanément.

B. — Consommation d'oxygène d'un même groupe et d'un même sujet recevant soit 82 mg de Procalmadiol, soit 118 mg de Valénal, soit 200 mg du mélange.

Les consommations sont données pour une heure et pour 100 g de rat vivant.

a) *Expérience sur un lot de 3 rats.*

A trois jours d'intervalle, nous avons soumis ce même lot de 3 rats aux expérimentations suivantes :

— Le 21-2-61.

La consommation d'oxygène, avant l'administration de 82 mg de Procalmadiol, est de 131,76 cm3. 5 h 30 après, elle est de 77,1 cm3, ce qui représente un pourcentage de diminution de 41,6 %.

— Le 24-2-61.

La consommation témoin est de 132,40 cm3. 5 h 30 après l'administration de 118 mg de Valénal, elle est passée à 105,4 mg. Le pourcentage de diminution est de 20,3 %.

— Le 28-2-61.

5 h 30 après l'administration de 200 mg de Valénal + Procalmadiol, la consommation d'oxygène passe de 121,54 cm3 à 82,9 cm3. Le pourcentage de diminution est donc de 31,7 %.

b) *Expérience sur un même rat.*

— Le 20-2-61.

Une heure après l'administration de 82 mg de Procalmadiol, la consommation d'oxygène passe de 140,60 cm3 à 96,9 cm3, soit un pourcentage de diminution de 31 %.

— Le 25-2-61.

On administre 118 mg de Valénal, la consommation d'oxygène est de 132,4 cm3. Une heure après, elle est de 105,6 cm3. Le pourcentage de diminution est de 21,8 %.

— Le 3-3-61.

200 mg du mélange entraîne en une heure une baisse de la consommation de 148,4 cm3 à 99,8 cm3, soit 32,7 % de diminution.

Conclusion :

Le contrôle d'activité du mélange comme sédatif du système nerveux par la mesure de la consommation d'oxygène est significatif. Il montre une nette potentialisation de l'action du Valénal par le Procalmadiol. Par contre, l'effet du seul Procalmadiol est proche de celui du mélange et l'addition de Valénal ne modifie que très peu son action.

La comparaison des deux dernières expériences montre que le Valénal, comme l'association, a une action plus régulière que celle du Procalmadiol qui, lui, semble avoir une influence plus soutenue dans le temps.

C. — Etude des électroencéphalogrammes.

Depuis les importants travaux de H. Berger, nous savons que l'activité du cerveau se traduit par des courants électriques. Ils résultent de la sommation des variations électriques des membranes d'enveloppes de chaque neurone. Leurs enregistrements, appelés électroencéphalogrammes (E.E.G.), donnent une idée de l'activité du cerveau. On comprend leur intérêt, non seulement en médecine psychiatrique, mais aussi en pharmacodynamie, puisqu'ils mettent en évidence les modifications les plus intimes du cerveau sous l'action des drogues agissant sur le système nerveux central. Suivant la substance expérimentée, on peut constater deux variations de l'E.E.G. normal :

— Un phénomène dit de « désynchronisation » se traduisant par une réduction de l'amplitude des tracés et une augmentation de la fréquence des ondes. Ce phénomène résulte d'une diminution du nombre de neurones oscillant en phase.

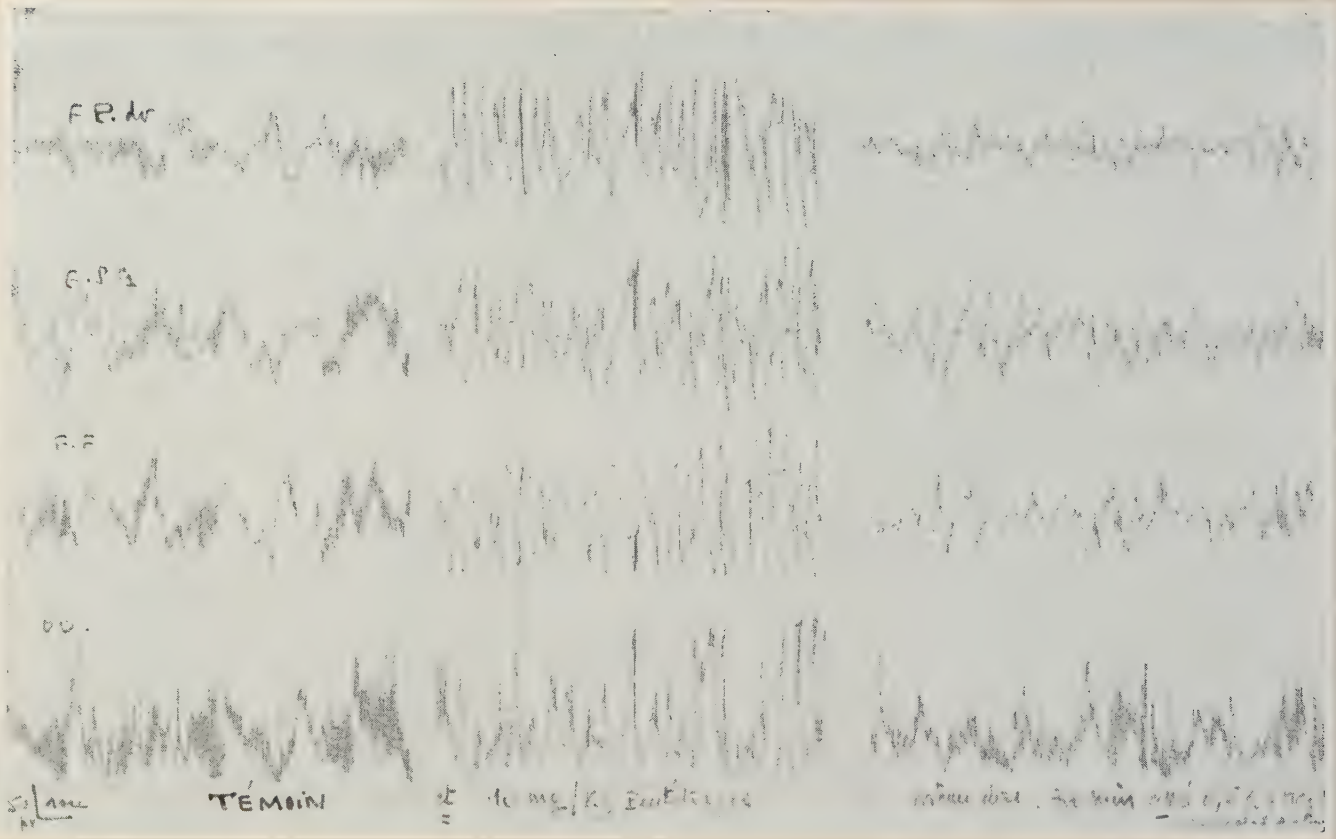
— Un phénomène dit de « synchronisation », un nombre plus grand de neurones oscillent en phase. Il y a augmentation de l'amplitude des tracés et diminution de la fréquence des ondes.

Les barbituriques et les tranquillisants sont des synchronisants. En fonction de la dose de barbiturique administrée, Schneider distingue quatre phases :

— « Un stade d'induction anesthésique » caractérisé par l'enregistrement de bouffées bisynchrones de fréquence rapide et de grande amplitude.

— Un stade de sommeil léger. Le rythme alpha disparaît, il apparaît des bouffées fusiformes dont la fréquence diminue progressivement.

— Un stade de sommeil profond. Il y a un mélange des ondes précédentes et d'ondes amples.


F.P. dr
TÉMOIN

— Un stade de sommeil anesthésique.

On note un aplatissement des tracés et l'apparition de bouffées d'ondes lentes et rapides.

Les tranquillisants ont une action nettement moindre sur l'E.E.G., cependant ils provoquent, eux aussi, les signes électriques de l'assoupissement.

Lorsque un stimulus, conduit par la substance réticulaire, arrive au cerveau, il y provoque une modification des ondes : il y a désynchronisation ; c'est la réaction d'éveil. Elle sera d'autant moins importante et durable que le sommeil est plus profond.

Dans notre étude, nous avons utilisé de telles méthodes d'investigation en enregistrant les E.E.G. d'animaux avant et après administration de l'association, après excitation douloureuse du nerf sciatique et après injection d'un épileptogène.

Mode opératoire :

Les animaux d'expérience sont anesthésiés à l'éther. Pour éviter tout mouvement de l'animal qui entraînerait des tracés défectueux, celui-ci est curarisé et mis en respiration artificielle. Le produit est administré directement dans l'estomac par sonde œsophagienne. Il est mis en suspension dans la gomme arabique à une concentration de 10 % et administré 3 heures après la mise en route de la respiration artificielle.

Les quatre électrodes en argent sont placées respectivement sur les cortex frontaux et pariétaux droits et gauches.

I. — *Expériences réalisées chez le chat.*

PREMIÈRE PARTIE :

Le Procalmadiol est tout d'abord injecté seul à la dose de 400 mg/kg, puis une heure après on administre le Phénobarbital à la dose de 40 mg/kg. Ces doses sont le même rapport que celles du mélange étudié.

— L'E.E.G. présente progressivement une synchronisation des tracés, mais sans diminution de voltage. Après 80 minutes, le Phénobarbital entraîne l'apparition des bouffées en fuseau caractérisant le sommeil.

— La stimulation électrique du nerf sciatique gauche avec les paramètres suivants (30 c/s - 2 ms - 15 v) est capable de provoquer une légère activation corticale après 40 minutes. Après l'administration du Phénobarbital, les bouffées en fuseau du sommeil suivent immédiatement la fin de la stitulation.

— L'injection épileptogène de Pentétrazol en I.V. à la dose de 10 mg/kg est inopérante chez cet animal quand il a reçu le mélange dans le rapport 1/10.

Deuxième partie : On injecte l'association.

1. *Etude des E.E.G.*

On administre 500 mg/kg du mélange à un chat. Trente minutes après, on observe une synchronisation progressive des tracés avec une légère diminution de voltage.

Si on augmente la dose, la portant à 900 mg/kg, on peut observer :

Après 20 minutes, une augmentation du nombre des fuseaux.

Après 40 minutes, une diminution de voltage des tracés.

Après 60 minutes, un aplatissement général du tracé.

2. *Stimulation douloureuse du nerf sciatique.*

Nous employons toujours l'excitation électrique (30 c/s - 2 ms - 15 v) du nerf sciatique pour provoquer une crise rétilaire entraînant une crise corticale. La lecture de l'enregistrement électroencéphalographique chez l'animal témoin révèle que la crise réticulaire, avec accélération des rythmes et diminution du voltage, persiste 24 secondes après la stimulation alogène. Ce phénomène est particulièrement net en dérivation fronto-frontale.

Après administration de 500 mg/kg (dose ataxique chez un animal non curarisé), la même stimulation est pratiquement inopérante et la post-décharge au stimulus ne dure que 10 secondes.

A la dose de 900 mg/kg nous observons, 10 minutes après l'administration, que la réaction à la douleur ne dure que 12 secondes après la fin du stimulus. Au bout de 20 minutes,

elle ne dépasse pas 6 secondes, et après 40 minutes elle est nulle.

Le mélange Valénal et Procalmadiol est donc particulièrement actif sur le système réticulaire.

3. *Influence de l'injection du Pentétrazol.*

L'injection se fait en I.V. lente à la dose de 10 mg/kg. Elle provoque chez l'animal témoin une crise réticulaire retentissant fortement sur l'E.E.G. pendant 15 minutes. Après administration de 500 mg du mélange, la réponse est nettement diminuée et les pointes ondes disparaissent 30 minutes après l'absorption du produit. Lorsque l'animal reçoit 900 mg/kg, la même dose de Pentétrazol ne provoque qu'une très faible désynchronisation. Cependant, quand on injecte 50 mg/kg de Pentétrazol, la crise réticulaire se produit. L'action antiépileptique de l'association est donc fort appréciable, même à la dose assez faible de 500 mg/kg.

4. *Etude des variations de la pression artérielle.*

Sous l'action de la stimulation douloureuse du nerf sciatique, avant et après l'administration du mélange.

La pression artérielle est mesurée au niveau de l'artère carotide et inscrite sur cylindre enregistreur.

La stimulation du nerf sciatique pendant 15 secondes provoque une forte réaction hypertensive d'environ 7 cm de Hg. Trente minutes après l'administration de 500 mg/kg du mélange, elle n'est plus que de 1 cm de Hg. Au delà de 50 minutes, on note un léger clocher hypertensif de 0,5 cm qui est même suivi d'une composante hypotensive de 3 cm de Hg.

II. — *Expériences réalisées chez le chien.*

Les chiens expérimentés sont placés dans les mêmes conditions que précédemment. Le chien présente normalement des tracés désynchronisés qui se prêtent bien à l'étude des substances synchronisantes. Les électrodes en argent sont fixées sur le cortex frontal et pariétal droit et gauche après curarisation par le Triodoéthylate de gallamine (4 à 8 mg/kg).

Comme dans les expériences précédentes, nous avons particulièrement étudié les variations de l'électroencéphalogramme, les effets de la stimulation du nerf sciatique sur l'E.E.G. et sur la pression artérielle, les effets de l'injection du Pentétrazol.

I. — Effets du Procalmadiol et du Phénobarbital injectés séparément :

1. *Etude des E.E.G.*

Le Procalmadiol tout d'abord injecté seul à la dose de 0,15 g/kg a provoqué, au bout de 45 minutes, une augmentation de voltage (100 à 120 v au lieu de 50 à 80 v) et l'apparition d'ondes plus lentes. L'administration, par voie gastrique, de 0,015 g/kg de Phénobarbital renforce, après 30 minutes, la synchronisation des tracés.

Il est à noter que cette même dose injectée par voie veineuse n'augmente pas notablement la synchronisation obtenue par l'administration per os.

2. *Stimulation du nerf sciatique.*

— Procalmadiol injecté seul à la dose de 0,15 g/kg.

Un choc isolé (1 m/s - 10 v) provoque une augmentation brutale du potentiel.

Une série de chocs (50 chocs/seconde) pendant 12 secondes provoque, chez le témoin, une activation corticale très nette en dérivation fronto-pariétale.

Après l'administration du Procalmadiol, l'excitation est presque inopérante, même sous 15 à 20 v, ce qui est remarquable quand on connaît le tonus très élevé (chez le chien) du système réticulaire activateur.

Après administration du Phénobarbital, les réponses sont encore nettement diminuées.

3. *Réactions hypertensives produites par la stimulation douloureuse du nerf sciatique.*

Chez l'animal témoin, l'excitation pendant 12 secondes du bout central du nerf sciatique (10 v - 50 c/s - 1 m/s) provoque une très forte réaction hypertensive. Nous administrons le Procalmadiol (0,150 g/kg), 35 minutes après la réaction

est nettement diminuée, 45 minutes après elle a disparu, ce qui semble souligner une diminution de la réactivité des centres vaso-constricteurs encéphaliques. Après l'administration du Phénobarbital, nous avons enregistré une réaction hypertensive aberrante vraisemblablement due à l'élimination du curarisant.

III. — *Effets résultant de l'administration de l'association.*

Ces expériences ont été réalisées sur un chien Korthal de 2 ans pesant 20 kg, atteint de maladie de Carré, forme nerveuse avec myoclonies.

1. *Etude de l'E.E.G.*

A la dose de 0,180 g/kg de l'association, l'E.E.G. est peu modifié, cependant on note une légère augmentation du voltage après 15 minutes.

A la dose de 0,360 g/kg, on enregistre un tracé type du sommeil sans toutefois obtenir des ondes en fureau.

2. *Excitation du nerf sciatique.*

La stimulation du bout central du nerf sciatique provoque l'augmentation des myoclonies (jusqu'à 30 par minute). La dose de 0,180 g/kg est incapable de réduire cette augmentation du nombre des myoclonies. On note toujours la désynchronisation des tracés pendant l'excitation ; cependant, la post-décharge électrique, qui suit habituellement la fin de la stimulation, est abolie dès la trentième minute suivant l'administration du produit.

La dose de 0,360 g/kg est elle-même incapable de changer nettement le tracé précédent ; l'activité corticale est presque aussi importante que celle enregistrée sur l'animal non traité. Ce résultat est donc très différent de celui qui nous avions enregistré chez le chat.

3. *Injection du Pentétrazol.*

L'injection intra-veineuse lente de 25 mg/kg de Pentétrazol provoque chez le témoin une crise durant 230 secondes. Soixante minutes après l'administration de 0,180 g/kg du

mélange, la même dose de Pentétrazol provoque une crise qui dure 180 secondes. Avec 0,360 g/kg du mélange, la crise persiste tout de même 90 secondes, elle est cependant moins forte, en particulier on note une nette diminution d'intensité des pointes.

4. *Effets tensionnels de l'injection de Pentétrazol.*

Chez l'animal témoin, après un léger accident hypotensif, le tracé accuse une hausse très importante de 10 cm de mercure. La dose de 0,180 g/kg du produit expérimenté est incapable de modifier nettement cette réaction, par contre 40 minutes après 0,360 g/kg de ce même produit on ne note plus de réaction hypertensive. Il faut cependant reconnaître qu'une telle dose entraîne une chute tensionnelle, ce qui explique en partie l'absence de réponse hypertensive.

TROISIEME PARTIE

APPLICATION DU TRAITEMENT AUX PARAPSYCHONEVROSES DU CHIEN

Les parapsychonévroses du chien

L'histoire de l'homme est liée à celle des animaux et pourtant, à travers les siècles, nous avons porté sur « Nos amis les bêtes » des jugements bien différents. Tantôt, avec Descartes, ce ne sont que des automates ; tantôt, comme au Moyen Age, ce sont des « pré-humains » passibles même d'être traduits devant une cour de justice !

A l'heure actuelle, une position intermédiaire a heureusement pris place, celle que Becker appelle le zoomorphisme. A l'inverse de beaucoup des théories anciennes, traînant avec elles le boulet de l'anthropomorphisme, celle-ci est scientifique. Elle ne refuse pas de donner à l'animal une psychologie, mais celle-ci est tout simplement « animale » et rien de plus.

De même qu'il existe une psychologie animale, il existe une psychiatrie animale et là encore l'analogie avec les troubles relevés chez l'homme était tentante et bon nombre d'auteurs ont qualifié de névrose et de psychoses certaines altérations du comportement animal.

MM. Florio, Ruchebusch, Turns-Florio (Mme D.) et Lapras (M.) ont justement critiqué cette façon de voir. En effet, il faudrait admettre que l'animal a conscience de soi et de son existence. Or il ne montre qu'une activité

centré sur le présent, bien loin de toute extrapolation et de toute prise de conscience.

Les auteurs pré-cités qualifient les troubles du psychisme animal de paranévroses et de parapsychoses. Le préfixe para (du grec παρα, auprès de, contre, à travers) indiquant pour eux « à la fois l'opposition et le voisinage, une sorte de défectuosité dans la ressemblance ».

Toujours selon ces mêmes auteurs, nous allons définir et brièvement classer ces troubles.

I. — Les paranévroses sont des troubles fonctionnels mineurs du comportement dans lesquels « la conduite animale, mal adaptée ou non appropriée aux circonstances, persiste en dehors des causes déchaînantes ».

II. — Les parapsychoses désignent des troubles fonctionnels majeurs du comportement où « la conduite de l'animal est non seulement mal adaptée, mais encore rapportée à des causes purement fictives ».

Les paranévroses sont particulièrement nombreuses et variées en médecine vétérinaire canine. Elles sont la conséquence de la domestication qui, en forçant la nature de l'animal, provoque le « conflit » générateur de la paranévrose.

On distingue :

a) Les paranévroses d'origine alimentaire caractérisées par des aberrations et des perversions du goût (pica) ou par des anomalies dans la quantité d'aliments ingérés (boulimie, anorexie).

b) Les paranévroses attachées au comportement de défense :

— peur, paniques collectives ;
— agressivité ;
— rétivité.

c) Les paranévroses d'origine sexuelle : masturbation, homosexualité, accouplements interspécifiques. Ces trou-

bles résultent le plus souvent de l'impossibilité de rapports sexuels normaux.

d) Les paranévroses liées au comportement parental : abandon et destruction des petits par la mère ; prostration, anorexie à la disparition de la progéniture. Ces troubles sont le plus souvent la conséquence d'erreurs de dressage ou des réactions de défense.

e) Les paranévroses dépendantes de la vie communautaire. Ce sont les tics ou stéréotypies.

Les parapsychoses.

Elles sont beaucoup moins importantes, car beaucoup moins bien connues en médecine vétérinaire que les paranévroses. Il est en effet très difficile d'interpréter des phénomènes d'une causalité fictive où les syndromes individualisés sont exception :

a) Parapsychoses d'origine alimentaire. Les automutilations, anorexie.

b) Parapsychoses de défense (accès rabiformes avec attaques de proies imaginaires, certains phénomènes psychomoteurs épileptiques).

c) Parapsychoses sexuelles et parentales. Ce sont les gestations et lactations imaginaires.

d) Parapsychoses sociales ou de la vie communautaire : les délires oniriques.

Cette classification schématique ne rend pas compte de toutes les nuances apportées par les auteurs et de la circonspection dont ils se sont entourés pour l'établir. Ils admettent, en particulier, que certains troubles parapsychotiques sont proches des troubles paranévrotiques et ne contestent pas l'existence de parapsychonévroses.

La médecine vétérinaire n'en est encore qu'à ses premiers pas dans ce difficile domaine, mais il ne fait pas de doute qu'elle progressera rapidement et que la connais-

sance de la psychiatrie animale aidera à comprendre la psychiatrie humaine puisque, comme le dit P. Valéry : « L'homme contient l'animal comme l'adulte contient l'enfant ».

Application de la thérapeutique aux parapsychonévroses

Avant d'expérimenter l'association sur le chien malade, nous avons déterminé, chez l'animal sain, la dose capable de provoquer un effet tranquillisant avec tendance au sommeil.

Sur quatre chiens normaux, de races variées et d'un poids allant de 12 kg à 16 kg, cette dose journalière est de 1 à 2 dragées par jour. Elle est administrée, per os, en deux prises espacées de 4 à 6 heures.

Expérimentation chez le chien malade :

Les doses quotidiennes sont données en nombre de dragées et en grammes de produits actifs (soit 0,32 g par dragée) par kilogramme d'animal.

Résultats obtenus sur des chiens souffrant de syndromes paranévrotiques

a) *Trois cas de nervosisme avec hyperémotivité :*

— Sujet n° 1, pesant 18 kg. Il reçut 4 dragées par jour (0,071 g/kg) pendant 15 jours.

— Sujet n° 2, poids 19 kg. Il fut traité pendant 14 jours à la dose de 5 dragées par jour (0,084 g/kg).

— Sujet n° 3, poids 16 kg. Même dose de 5 dragées par jour pendant 12 jours, soit 0,100 g/kg.

Résultats. — L'effet tranquillisant recherché a été obtenu, au cours d'un traitement durant de 12 à 15 jours, avec des doses variant de 0,071 g à 0,100 g/kg. Ce qui représente en moyenne 44 mg de Procalmadiol et 4 mg de Phénobarbital par kilo, soit environ 4 à 5 dragées par jour. Cet effet tranquillisant s'accompagnait d'une légère somnolence. L'hyperémotivité s'est manifestée à nouveau 24 à 48 heures après la cessation du traitement qui a été par ailleurs très bien supporté.

b) *Deux cas de nervosisme avec manifestations caractérielles essentiellement agressives se manifestant par une tendance à mordre les personnes de l'entourage.*

— Sujet n° 4, poids 14 kg. Il a été traité pendant 15 jours à la dose de 5 dragées par jour (0,114 g/kg).

— Sujet n° 5, poids 20 kg. Pendant 12 jours, il reçut 6 dragées par jour, soit 0,096 g/kg, puis pendant 4 jours la dose fut portée à 8 dragées, soit 0,128 g/kg.

Résultats. — Nous n'avons obtenu un résultat positif : tranquillité des animaux, perte de la tendance à mordre, qu'avec des doses assez fortes. A la dose de 0,128 g par kilo, on notait une somnolence qui confinait, de façon inconstante, au véritable sommeil physiologique. Il était de courte durée et survenait vingt minutes à une demi-heure après l'ingestion.

La tendance agressive est réapparue 24 à 48 heures après la fin du traitement.

Résultats obtenus sur des chiens atteints de syndromes parapsychiques

a) *Cas d'un chien (Sujet n° 6) présentant des excitations psychomotrices stéréotypées et de l'auto-agressivité.*

On note des mouvements de manège, des troubles hallucinatoires avec des crises de frayeur sans objet. L'animal

se mord le membre postérieur gauche avec une légère tendance à l'autophagie. Il n'est pas agressif pour l'entourage.

Pendant sept jours cet animal, pesant 16 kg, reçut 6 dragées quotidiennement, ce qui représente une dose de 0,120 g/kg. Les cinq jours suivants, la dose fut portée à 7 dragées par jour, soit 0,140 g/kg.

Résultats. — Seule la dose journalière de 0,140 g/kg (7 dragées) tranquillisait l'animal, mais la somnolence obtenue était proche de la torpeur. L'animal a dû être abattu deux jours après l'interruption du traitement, les troubles parapsychotiques ayant repris leur intensité première.

b) *Deux cas d'excitations psychomotrices stéréotypées avec des mouvements de manège de reculer.*

Les animaux présentent de l'automorsure de la queue et d'un membre postérieur. Ils sont de plus agressifs pour l'entourage.

— Sujet n° 7, poids 14 kg. Il reçut 3 à 6 dragées par jour pendant 7 jours, puis 8 dragées pendant 5 jours.

— Sujet n° 8, poids 14 kg. Il lui fut administré 3 dragées par jour pendant 4 jours, puis 6 pendant 4 jours et enfin 5 pendant 37 jours.

Résultats. — La dose de 3 dragées par jour est incapable d'améliorer l'état des sujets. L'effet tranquillisant est obtenu à partir de 5 à 6 dragées par jour (0,126 g/kg), mais on note alors de la torpeur et des troubles de l'équilibration avec incoordination motrice plus ou moins nette.

Conclusion à cette étude clinique expérimentale

— Aux doses de 0,093 g à 0,114 g de produits actifs par kilo, le mélange a sur le chien malade une action tranquillisante avec tendance au sommeil.

— Les doses de 0,114 g à 0,140 g par kilo ont une action hypnosédative avec torpeur et sommeil précédés de quelques troubles de l'équilibration.

— L'action du produit est donc importante, mais elle est transitoire, ce qui nécessite des cures de longues durées qui sont parfaitement tolérées.

— Il est difficile de juger du temps de latence exact entre la prise du médicament et son effet optimum en prenant comme test la tendance au sommeil ou le sommeil. Il est plausible d'admettre que le Procalmadiol agisse le premier et favorise l'action plus longue à s'établir du Phénobarbital.

CONCLUSIONS GENERALES

L'association entre un barbiturique, le Phénobarbital, et un tranquillisant, le Procalmadiol, a révélé tant du point de vue pharmacodynamique que du point de vue chimique une potentialisation de leurs actions. Elle permet l'utilisation de doses plus faibles pour des résultats supérieurs à ceux obtenus avec chacun des constituants utilisés séparément.

Les essais thérapeutiques ont montré que : si tous les cas de parapsychonévroses du chien ne pouvaient être guéris, ils étaient améliorés par l'utilisation de l'association envisagée. Le plus souvent le traitement est long, mais ces cures prolongées sont permises par la très faible toxicité du produit.

Vu : Le Professeur Responsable
de l'Ecole Nationale Vétérinaire,
FLORIO.

Vu : Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire,
FLORIO.

Vu :
Le Doyen
de la Faculté de Médecine,
J.-F. CIER

Vu :
Le Président de la Thèse,
DECHAUME.
Professeur
de la Faculté de Médecine.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 4 Juin 1964.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université.
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

BERGER (F.M.). — « The similarities and differences between Méprobamate and Barbiturates ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 1963, *4*, 2, 209.

— « The pharmacological properties of Miltown a new interneural blocking agent ». *Journ. of Pharmac. and Experimental Therap.*, 1954, 112, 413.

— « Méprobamate, its pharmacologic properties and clinical uses ». *Intern. Rec. of Med. and Gen. Practice clinics*, 1956, 169.

BERGÈS (G.). — « Le Gardénal ». *Thèse* Doct. Médecine, Paris, 1921.

BERNARD (N.), HALPERN (B.N.). — « Propriétés sédatives et anticonvulsivantes du carbamate de méthyl 3 pentine 1 ol 3 ». *C.R. Société de Biologie*, 1956, 1, 1152.

BOISSIER (J.R.). — « L'apport de la pharmacologie à l'étude des neuroleptiques et des tranquillisants ». *Actualités Pharmacologiques*, XII, p. 1.

— « Relations entre les études pharmacodynamiques et les études neurophysiologiques des substances " tranquillisantes " ». *Actualités Neurophysiologiques*, deuxième série, 1960, 253. Masson et Cie, édit.

BOISSIER (J.R.), HAZARD (R.), DUMONT (C.). — « Classification pharmacologique et chimique des tranquillisants ». *Journées Thérapeutiques*, Paris, 1958, Edit Douin et Cie.

BONVALLER (M.). — « Données neurophysiologiques récentes concernant l'organisation centrale du système nerveux et le rôle de la formation réticulée du tronc cérébral ». *Récents Progrès en Physiologie*, 1956, 1, 12, Edit. Pres. Universit. de France.

BOST (J.), RUCKBUSCH (Y.). — « Cours magistral de neurophysiologie et de thérapeutique ». *Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon*, 1961-1962.

BOVET (D.), LONGO (V.G.), SILVESTRINI (B.). — « Les méthodes d'investigations électrophysiologiques dansc l'étude des médicaments tranquillisants. Contribution à la pharmacologie de la formation réticulaire ». *Psychotropic Drugs*, 1957, 193, Milan.

BRADLEY (P.B.), ELKES (V.). — « The effets of some drugs on d'investigations électrophysiologiques dans l'étude des the electrical of the brain ». *Brain,* 1947, 80, 77.

CHAUCHARD (P.). — « Recherches sur le mode d'action centroplégique de quelques substances psychotropes ». *C.R. Soc. Biol.,* 1956, 150, 158.

CHEYMOL (J.). — « Crises convulsives expérimentales et médicaments anti-épileptiques ». *Actualités Pharmacologiques,* tome II, p. 1.

CHAUPIN (M.). — « Le Méprobamate dans le traitement des névroses et des psychoses ». *Thèse* Doct. Médecine, Marseille, 1956.

CLECH (L.). — « Quelques applications du Gardénal sodé ». *Recueil de Médecine Vétérinaire,* août 1949.

COIRAULT (R.), DAMASIO (R.). — « Etude bioélectrique des substances tranquillisantes ». *Journées Thérapeutiques,* Paris, 1958, Edit. Douin et Cie.

COLLOMB (M.), MILETTO (G.). — « La place du Méprobamate dans la thérapeutique neuropsychiatrique ». *Presse Médicale,* 28 sept. 1957, p. 1550.

DELAY (J.). — « Introduction à l'étude des neuroleptiques ». *Journées Thérapeutiques,* Paris, 1958, 181-191, Edit. Douin et Cie.

DELAY (J.), DENIKER (P.). — « Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. (Rapport au congrès de Milan sur les rapports psychotropes) ». *Psychotropic Drugs,* mai 1957, 485, Edit Elsevier, Amsterdam.

DELGA (J.), LABOURÉ (J.), OLIVE (G.). — « Etude de l'élimination et de quelques propriétés pharmacologiques du Méprobamate et de trois de ses homologues ». *Annales Pharmaceutiques Françaises,* 1962, 121.

DENIKER (P.), PÉRIER (M.). — « Psychopharmacologie ». *Gazette Médicale de France,* 1962, 11, 3675.

DERREY (J.P.). — « Contribution à l'étude d'un tranquillisant en médecine vétérinaire : le méthyl-2-n-propyl-2-propanédiol-1-3-dicarbamate ou méprobamate ». *Thèse* Doct. Vétérinaire, Toulouse, 1959.

DUPAIN (F.). — « Contribution à l'étude du Procalmadiol chez les carnivores domestiques ». *Thèse* Doct. Vétérinaire, Paris, 1960.

DOMINO (E.F.). — « Commentary on article of Berger (F.M.) ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics,* 1963, *4,* 2, 233.

FLORIO (R.), RUCKEBUSCH (Y.), TURNS-FLORIO (Mme D.), LAPRAS (M.). — « Essais de psychopathologie animale et bases d'une classification des troubles du comportement : Paranévroses et Parapsychoses ». *Revue de Médecine Vétérinaire,* 1964, CXV, 2, 81.

FROMMEL (B.D.), GOLD (Ph.), FLEURY (C.L.). — « Méprobamate ou Phénobarbital, ou Méprobamate + Phénobarbital ». *Anais Azevedos,* 1961, 13, 4-5, 184.

FROMMEL (B.D.), FLEURY (Cl.). — *Helv. Phys. Pharm. Acta,* 1957, 15, 4, 426.

GASTAUT (H.). — « Apport de l'électroencéphalographie à l'étude des médicaments du système nerveux central ». *Les Médicaments du système nerveux cérébro-spinal,* 1959, 1, Masson et Cie, édit.

GOLD-AUBERT (Ph.). — « La place des barbituriques parmi les hypnosédatifs ». *Actualités Pharmacologiques,* tome XIV, p. 75.

HUSSON (A.). — « Electroencéphalographie ». *Coll.* « Les Petits Précis », 1957, Edit. P. Maloine.

HALPERN (B.N.), LEHMANN (A.). — « Bases expérimentales de l'action thérapeutique d'une nouvelle médication sédative et anti-anxieuse : le carbamate de méthyl-3 pentyne 1 ol 3 ». *Presse Médicale,* 1957, 27, 622.

KATO (R.). — « Les facteurs modifiant les effets du Procalmadiol ». IIe Congrès International de Neuro-psychopharmacologie. *La Presse Médicale,* 1960, p. 2201.

KATO (R.), CHIESARA (E.), VASSANELLI (P.). — « Mecanism of potentiation of Barbiturates and Meprobamate actions by Imipramine ». *Biochemical Pharmacology,* 1963, *12,* 357.

LABARRE (J.), DESMAREZ (J.J.). — « Etude expérimentale à propos des effets biologiques des tranquillisants ». *Journées Thérapeutiques,* Paris, 1958, Edit Douin et Cie.

LEPINAY. — « L'action des influences psychiques en médecine vétérinaire ». *Collection* des travaux de pathologie comparée, 1925.

LEREBOULLET (J.), BENOÎT (Ph). — « Neuroleptiques et tranquillisants ». *Encyclopédie Médicale et Chirurgicale Thérapeutique,* 1958, 25443, C 10 C 30 2.

LESCURE (F.). — « Les tranquillisants en médecine vétérinaire ». *Revue de Médecine Vétérinaire,* 1957, CVIII, 430.

— « A propos des tranquillisants ». *Revue de Médecine Vétérinaire,* CVIII, 1957, 729.

LONGO (V.G.), SILVESTRINI (B.). — « Contribution à l'étude des rapports entre le potentiel réticulaire évoqué, l'état d'anesthésie et l'activité cérébrale ». *E.E.G. Clin. Neural. Physiol.,* 1958, 10, 111.

MAGOUN (H.W.). — Caudal and cephalic influences of brain stem reticular formation ». *Physiol. Rev.,* 1950, 30, 459.

MERCIER (J.). — « Acquisitions nouvelles expérimentales et thérapeutiques dans le domaine anti-épileptique ». *Actualités Pharmacologiques,* tome IX, p. 83.

— « Recherches sur le mécanisme de l'action exercée par le carbamate de méthyl-3-pentyne-1-ol-3 sur les centres nerveux ». *Journal de Physiologie,* 1957, 747.

MONDOLFO. — *Rev. As. Bioquim. Argent.,* 1959, 24, 121-122, 17

RAVINA (A.). — « Tranquillisants pour animaux ». *La Presse Médicale,* 3 juillet 1957.

— « Une nouvelle médication de l'anxiété et des psychoses ». *La Presse Médicale,* 1955, *63,* 61, 1233.

RÉMOND (A.). — « Recherches des renseignements significatifs dans les enregistrements électrophysiologiques et mécanisation possible ». *Actualités Neurophysiologiques,* deuxième série, 1960, 166-210, Ed. Masson et Cie.

ROGER (A.), GASTAUT (H.). — « Les mécanismes neurophysiologiques du conditionnement et leurs modifications sous l'effet des médicaments psychotropes ». *Psychotropic Drugs,* Milan, 1957, 252.

WERNER, FISCHEL. — « Die Seele des Hundes » (« L'Ame du chien »), 1961, Edit. Parey Paul, Berlin et Hambourg.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 7

Première Partie. — GENERALITES 9

I. — Historique de la découverte du Phénobarbital et du Procalmadiol. Définition et classification 9

II. — Etude générale du Phénobarbital et du Procalmadiol 12

III. — Résultats obtenus avec l'association Phénobarbital - Procalmadiol 19

Deuxième Partie. — ETUDE DE L'ASSOCIATION 23

I. — Composition chimique. Mode d'administration 24

II. — Etude toxicologique 25

III. — Etude pharmacologique 29

1) Action hypnosédative. Troubles du conditionnement 29

2) Action neuro-dépressive du mélange 33

A) Etude du tonus musculaire 34

B) Action sédative appréciée par la consommation d'oxygène 37

C) Etude des électroencéphalogrammes . 41

Troisième Partie. — APPLICATION DU TRAITEMENT AUX PARAPSYCHONEVROSES DU CHIEN 49

I. — Les parapsychonévroses du chien 49

II. — Application de la thérapeutique aux parapsychonévroses du chien 52

CONCLUSION 57

BIBLIOGRAPHIE 59

Imp. Bosc Frères, Lyon - Dépôt légal n° 3287 - 2e trimestre 1964